



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><br><b>C07C 29/42</b>   | <b>A1</b> | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/29644</b><br><br>(43) Date de publication internationale: 17 juin 1999 (17.06.99)   |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02662<br><br>(22) Date de dépôt international: 8 décembre 1998 (08.12.98)<br><br>(30) Données relatives à la priorité:<br>97/15734                      8 décembre 1997 (08.12.97)                      FR<br><br>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UNIVERSITE<br>DE RENNES 1 [FR/FR]; 2, rue du Thabor, F-35065 Rennes<br>(FR).<br><br>(72) Inventeurs; et<br>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MORTIER, Jacques<br>[FR/FR]; 21, rue des Saules, F-35340 Liffre (FR).<br>VAULTIER, Michel [FR/FR]; 15, rue des Carrières,<br>F-35410 Châteaugiron (FR). DOUIN, Jean-Marc [FR/FR];<br>24, rue Bertrand Robidou, F-35000 Rennes (FR).<br><br>(74) Mandataire: VIDON, Patrice; Cabinet Patrice Vidon, Im-<br>meuble Germanium, 80, avenue des Buttes de Coësmes,<br>F-35700 Rennes (FR).  |           | (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,<br>BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE,<br>GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,<br>LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW,<br>MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,<br>TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet<br>ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet<br>eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet<br>européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,<br>IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF,<br>CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br>Publiée<br>Avec rapport de recherche internationale. |
| (54) Title: METHOD FOR PREPARING TRUE ACETYLENIC COMPOUNDS BY REACTING LITHIUM MONOACETYLIDE WITH<br>AN ELECTROPHILIC REAGENT<br><br>(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES ACETYLENIQUES VRAIS PAR REACTION DU MONOACETYLURE<br>DE LITHIUM AVEC UN REACTIF ELECTROPHILE<br><br>(57) Abstract<br><br>The invention concerns a method for preparing true acetylenic compounds by reacting lithium monoacetylide with an electrophilic reagent, characterised in that it is brought to a reaction temperature between -30 °C and +30 °C and it consists in: saturating a tetrahydrofuran (THF) solution in acetylene (HC≡CH); gradually adding a n-butyllithium (n-BuLi) solution to the acetylene-saturated tetrahydrofuran solution; re-saturating in acetylene the mixture resulting from the previous step, at the end of the addition of n-butyllithium; gradually adding said electrophilic reagent (RX) to the mixture re-saturated in n-butyllithium so as to obtain a reaction mixture leading to the formation of said true acetylenic compound.<br><br>(57) Abrégé<br><br>L'invention concerne un procédé de préparation d'un composé acétylénique vrai par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile, caractérisé en ce qu'il est mené à une température réactionnelle comprise entre -30 °C et +30 °C et en ce qu'il comprend les étapes consistant à: saturer une solution de tétrahydrofurane (THF) en acétylène (HC≡CH); ajouter progressivement une solution de n-butyllithium (n-BuLi) à la solution de tétrahydrofurane saturée en acétylène; resaturer en acétylène le mélange obtenu lors de l'étape précédente, en fin d'addition du n-butyllithium; ajouter progressivement ledit réactif électrophile (RX) audit mélange resaturé en n-butyllithium de façon à obtenir un mélange réactionnel conduisant à la formation dudit composé acétylénique vrai. |           |   |

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Biélorus                  | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Caméroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakhstan                                    | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

**Procédé de préparation de composés acétyléniques vrais par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile.**

L'invention concerne le domaine de la chimie organique.

Plus précisément, l'invention concerne un procédé pour l'obtention de composés acétyléniques vrais, c'est-à-dire de composés se présentant sous une forme dans laquelle la terminaison acétylénique n'est pas fonctionnalisée.

Le monoacétylure de lithium ( $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ ) est un réactif chimique de la première importance utilisé pour réagir avec les réactifs électrophiles et conduire à la formation de composés acétyléniques destinés à l'industrie. Il est ainsi notamment utilisé pour la préparation des alcools propargyliques, matières premières indispensables de la chimie des parfums.

Il est connu depuis longtemps que le monoacétylure de lithium est instable à 0 °C et se transforme en carbure de dilithium ( $\text{LiC}\equiv\text{CLi}$ ) et en acétylène ( $\text{HC}\equiv\text{CH}$ ) selon le schéma réactionnel suivant :

15



Les travaux de Beumel et al (J.org. Chem, 1963,28,2775) notamment font état de cette instabilité.

20

Pour remédier à cet inconvénient, il a été proposé dans l'état de la technique de complexer le monoacétylure du lithium de façon à le rendre stable et permettre la préparation de composés acétyléniques vrais par réaction de ce composé avec des composés électrophiles.

25

Il est ainsi connu de l'art antérieur d'utiliser dans ce but de l'ammoniac liquéfié. Toutefois, l'ammoniac liquéfié n'est pas compatible avec tous les réactifs électrophiles, ce qui réduit le nombre de composés pouvant être synthétisés par cette voie.

Beumel et al (J. Org Chem, 1963, 28, 2775) ont proposé de s'affranchir de l'utilisation d'ammoniac liquéfié en réalisant le complexe monoacétylure de lithium-éthylènediamine par réaction de la N-lithioéthylènediamine avec l'acétylène.

30

Suga et al (Can. J. Chem., 1968, 46,3041) ont par ailleurs proposé de préparer le

monoacétylure de lithium à partir de l'acétylène et de l'anion lithié du naphtalène dans le tétrahydrofurane (THF).

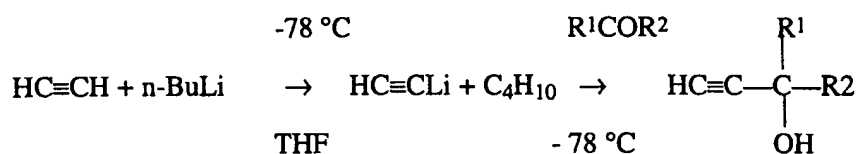
Kriz et al (Tetrahedron Lett., 1965, 6, 2881) ont par ailleurs proposé de préparer le monoacétylure de lithium à partir de l'acétylène et d'une solution de l'anion du diméthylsulfoxyde (DMSO) à température ambiante.

Toutefois, dans chacun de ces procédés de l'état de la technique, l'effet stabilisant des agents complexants utilisés entraîne une diminution importante de la réactivité du monoacétylure de lithium vis-à-vis des réactifs électrophiles, limitant ainsi considérablement la gamme de composés acétyléniques vrais synthétisables par ces voies.

En 1975, Midland a mis au point un procédé permettant la préparation du monoacétylure de lithium sous forme non complexée (voir J. Org. Chem., 1975,40,2250). Ce procédé consiste à ajouter du n- butyllithium (à raison de 1,1 équivalent molaire par rapport au nombre de moles de réactif électrophile) à une solution d'acétylène (à raison de 1,1 équivalent molaire par rapport au nombre de moles de réactif électrophile) dans le THF à -78 °C pour conduire à la formation d'un monoacétylure de lithium stable et soluble dans le THF.

La réaction du monoacétylure formé avec divers composés carbonylés ( $R^1COR^2$ ) à -78 °C donne les alcools propargyliques avec de bons rendements.

Le schéma réactionnel de ce procédé Midland est le suivant :



Toutefois ce procédé a l'inconvénient majeur de ne pouvoir être mis en oeuvre industriellement à une température économiquement intéressante. En effet, lorsque la solution de monoacétylure de lithium est réchauffée à 0 °C, il y a transformation rapide du monoacétylure de lithium en carbure de dilithium se présentant sous la forme d'un composé insoluble blanc. Lorsque le n-butyllithium est ajouté à 0 °C à la solution d'acétylène, le carbure de dilithium est directement formé et l'addition d'acétone conduit à

la formation du carbinol ( $R^1 = R^2 = CH_3$ ) avec un rendement faible.

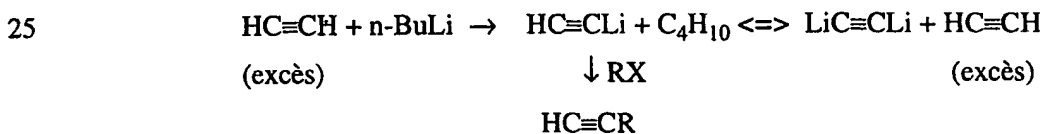
L'objectif de la présente invention est de proposer un procédé de préparation de composés acétyléniques vrais par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile ne présentant pas les inconvénients de l'état de la technique.

5 Un objectif de l'invention est ainsi de décrire un tel procédé qui permette l'obtention de bons rendements réactionnels et qui peut être mis en oeuvre à une température économiquement intéressante, c'est-à-dire entre environ  $-30^\circ$  et environ  $+30^\circ C$ .

10 Ces objectifs sont atteints grâce à l'invention qui concerne un procédé de préparation d'un composé acétylénique vrai par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile, caractérisé en ce qu'il est mené à une température réactionnelle comprise entre  $-30^\circ C$  et  $+30^\circ C$  et en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- saturer une solution de tétrahydrofurane (THF) en acétylène ( $HC\equiv CH$ );
- ajouter progressivement une solution de n-butyllithium (n-BuLi) à la solution de
- 15 tétrahydrofurane saturée en acétylène ;
- resaturer en acétylène le mélange obtenu lors de l'étape précédente, en fin d'addition du n-butyllithium ;
- ajouter progressivement ledit réactif électrophile (RX) audit mélange resaturé en n-butyllithium de façon à obtenir un mélange réactionnel conduisant à la formation dudit
- 20 composé acétylénique vrai.

Le schéma réactionnel du procédé selon l'invention est le suivant :



30 Un tel procédé met à profit l'observation nouvelle faite par les inventeurs de la présente invention selon laquelle la transformation du monoacétylure de lithium en

carbure de dilithium est une réaction réversible.

Dans le cadre du procédé selon l'invention, après addition du n-butyllithium à la solution de THF saturée en acétylène, le monoacétylure de lithium et le carbure de dilithium sont formés dans un rapport molaire voisin de 3 : 7. Les inventeurs ont constaté qu'en excès dans le milieu réactionnel, l'acétylène présente la propriété de pouvoir se recombinaer avec le carbure de dilithium pour redonner le monoacétylure de lithium. L'équilibre chimique est déplacé vers la formation de monoacétylure de lithium suite à la consommation de ce dernier par le réactif électrophile RX.

On notera que dans la technique Midland évoquée ci-dessus, mise en oeuvre à moins 78°C, l'acétylène n'est pas en excès dans le milieu et l'équilibre chimique ne peut pas être observé lorsque le milieu réactionnel est réchauffé à 0 °C. Seule une fraction du monoacétylure de lithium (environ 0,3 équivalent) peut réagir avec le composé carbonylé pour donner le composé acétylénique avec un rendement faible (ce rendement est par exemple seulement de 32 % lorsque le composé carbonylé est de l'acétone ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ )).

Par rapport au procédé Midland, le procédé présente donc à la fois l'avantage de conduire à de meilleurs rendements en composés acétyléniques vrais et celui de pouvoir être mis en oeuvre à une température économiquement intéressante allant de -30°C à 30°C.

On notera que procédé selon l'invention est optimisé en utilisant une température réactionnelle d'environ 0°C.

Egalement selon une variante préférentielle de l'invention, ladite solution de n-butyllithium utilisée est ajoutée à raison de 1,1 à 2 équivalent(s) molaire(s) par rapport à la quantité ajoutée dudit réactif électrophile.

Avantageusement, ladite solution de n-butyllithium est constituée de n-butyllithium en solution dans un hydrocarbure ou un mélange d'hydrocarbures tels que par exemple les hexanes ou les pentanes. Cette solution présente préférentiellement une molarité de 1,6 M.

Selon une variante de l'invention, le procédé comprend aussi les étapes supplémentaires consistant à agiter le mélange réactionnel obtenu après l'addition dudit réactif électrophile, à stopper l'agitation et à ramener le milieu réactionnel à température

ambiante, à hydrolyser le milieu réactionnel et à extraire la phase organique contenant ledit composé acétylénique vrai. L'agitation du milieu réactionnel est effectuée préférentiellement pendant une durée d'au moins 15 mn.

5 Egalement préférentiellement, le tétrahydrofurane utilisé a été préalablement distillé sur sodium/benzophénone.

Le procédé selon l'invention pourra être utilisé avec tout réactif électrophile. Préférentiellement, ce réactif électrophile est choisi dans le groupe constitué par les aldéhydes, les cétones, les esters, les amides, les thioesters, les thioamides, les chloroformates, les bromoformates, les chloroboranes, les chlorures de phosphore, de  
10 silicium ou d'étain, les halogénures d'alkyle, les triflates d'alkyle, les tosylates d'alkyle, les mésylates d'alkyle, les disulfures.

On notera que, dans le cadre du procédé selon l'invention, le réactif électrophile pourra être ajouté pur ou en solution dans un solvant adéquat, tel que par exemple le tétrahydrofurane.

15 L'invention, ainsi que les différents avantages qu'elle présente seront plus facilement compris grâce à la description qui va suivre d'un mode non limitatif de mise en oeuvre de celui-ci.

Selon ce mode de mise en oeuvre, le mode opératoire suivant a été utilisé.

20 Du THF préalablement distillé sur sodium/benzophénone a été introduit dans un ballon à trois tubulures sous atmosphère d'argon.

La solution, refroidie à 0 °C, a ensuite été saturée en acétylène puis le n-butyllithium en solution 1,6 M dans un mélange d'hexanes a été ajouté à celle-ci au goutte-à-goutte à raison de 1,1 équivalent molaire par rapport à la quantité de réactif électrophile à introduire, tout en maintenant la température interne à 0 °C.

25 La solution obtenue a été resaturée en acétylène puis le réactif électrophile (RX) en solution dans le THF a été ajouté au goutte-à-goutte à 0 °C.

L'agitation a été maintenue une heure puis le milieu réactionnel a été amené à température ambiante et hydrolysé.

30 La phase aqueuse a ensuite été saturée par du carbonate de potassium puis extraite trois fois par de l'éther éthylique. Les phases organiques ont été réunies puis séchées sur

sulfate de magnésium. L'échantillon destiné à la détermination du rendement brut de réaction par chromatographie en phase gazeuse et par RMN a alors été prélevé. L'éther a été évaporé et le résidu distillé à l'aide d'un four tubulaire de type Kugelrohr.

5 Ce mode opératoire a été utilisé avec différents réactifs électrophiles constitués par des aldéhydes et des cétones (produits commerciaux) distillés préalablement à leur utilisation.

Pour chaque aldéhyde ou cétone testée, le procédé décrit par Midland dans J. Org. Chem., 1975,40,2250, a également été mis en oeuvre afin de disposer de résultats comparatifs. Dans les deux procédés, le n-butyllithium a été mis en oeuvre à raison de 1,1 équivalent par rapport à la quantité de réactif électrophile introduite. Dans les deux techniques les rendements bruts en composés acétyléniques vrais ont été déterminés par les mêmes appareils par chromatographie en phase gazeuse et par RMN.

Ces résultats sont synthétisés dans le tableau suivant.

| 15 | Réactif électrophile              | Midland (-78°C)<br>Rendement brut % | Invention (0°C)<br>Rendement brut % |
|----|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|    | Acétone                           | 94                                  | 99                                  |
|    | Hexanal                           | 98                                  | 99                                  |
|    | 2-Hexanone                        | 92                                  | 95                                  |
|    | Di-tert-butylcétone               | 66                                  | 80                                  |
| 20 | Acétophénone                      | 75                                  | 80                                  |
|    | Benzaldéhyde                      | 93                                  | 100                                 |
|    | Cyclopentanone                    | 94                                  | 97                                  |
|    | Cyclohexanone                     | 95                                  | 95                                  |
|    | Cinnamaldéhyde                    | 96                                  | 100                                 |
| 25 | Chloro bis-diisopropylaminoborane | 35                                  | 95                                  |

Les rendements bruts obtenus grâce à la présente invention, déterminés par chromatographie en phase gazeuse et par résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène,



sont, dans chacun des cas étudiés, supérieurs à ceux obtenus par Midland.

Avec un réactif électrophile faible tel que le chloro bis-diisopropylaminoborane, le rendement de la transformation est même très supérieur à celui obtenu dans les conditions de Midland (95 % au lieu de 35 %)/

- 5           Un test complémentaire du procédé selon l'invention a été effectué avec l'acétophénone en utilisant 2 équivalents de n-butyllithium au lieu de 1,1 équivalent. Ce test a conduit à l'obtention d'un rendement brut encore meilleur (95%).

## REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé acétylénique vrai par réaction du monoacétylure de lithium avec un réactif électrophile, caractérisé en ce qu'il est mené à une température réactionnelle comprise entre -30°C et + 30 °C et en ce qu'il comprend les étapes consistant à :
- 5
- saturer une solution de tétrahydrofurane en acétylène ;
  - ajouter progressivement une solution de n-butyllithium à la solution de tétrahydrofurane saturée en acétylène ;
  - resaturer en acétylène le mélange obtenu lors de l'étape précédente, en fin d'addition du
  - 10 n-butyllithium ;
  - ajouter progressivement ledit réactif électrophile audit mélange resaturé en n-butyllithium de façon obtenir un mélange réactionnel conduisant à la formation dudit composé acétylénique vrai.
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ladite température réactionnelle est d'environ 0°C.
- 15
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que ladite solution de n-butyllithium utilisée est ajoutée à raison de 1,1 à 2 équivalent(s) molaire(s) par rapport à la quantité ajoutée dudit réactif électrophile.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que
- 20 ladite solution de n-butyllithium est constituée de n-butyllithium en solution dans un hydrocarbure ou un mélange d'hydrocarbures.
5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que ladite solution de n-butyllithium présente une molarité de 1,6 M.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il comprend les
- 25 étapes supplémentaires consistant à agiter le mélange réactionnel obtenu après l'addition dudit réactif électrophile, à stopper l'agitation et à ramener le milieu réactionnel à température ambiante, à hydrolyser le milieu réactionnel et à extraire la phase organique contenant ledit composé acétylénique vrai.
7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que ladite agitation du milieu
- 30 réactionnel est effectué pendant une durée d'au moins 15 mn.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le tétrahydrofurane utilisé a été préalablement distillé sur sodium/benzophénone.

5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que ledit réactif électrophile est choisi dans le groupe constitué par les aldéhydes, les cétones, les amides, les thioesters, les thioamides, les chloroformiates, les bromoformiates, les chloroboranes, les chlorures de phosphore, de silicium ou d'étain, les halogénures d'alkyle, les triflates d'alkyle, les tosylates d'alkyle, les mésylates d'alkyle, les disulfures.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que ledit réactif électrophile est ajouté pur ou en solution.